

Aus der II. Medizinischen Klinik und dem
Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK DES 5-HT₂-REZEPTORENANTAGONISTEN KETANSERIN BEI PROBANDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin
vorgelegt von

AXEL MOSLER
aus Groß-Gerau

Mainz 1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554425_0009

Aus der II. Medizinischen Klinik und dem
Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

PHARMAKOKINETIK UND PHARMAKODYNAMIK DES
5-HT₂-REZEPTORENANTAGONISTEN KETANSERIN
BEI PROBANDEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

dem Fachbereich Medizin

vorgelegt von

AXEL MOSLER

aus Groß-Gerau

Mainz 1985

Dekan: Professor Dr. med. J. Michaelis

1. Gutachter: Professor Dr. med. T. Meinertz

2. Gutachter: Professor Dr. med. E. Jähnchen

Tag der Promotion: 7. April 1986

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. EINLEITUNG	1
B. MATERIAL UND METHODEN	4
1. Probanden	4
2. Verabreichung von Ketanserin	4
3. Blut- und Urinproben	5
4. Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz	6
5. Quantitative Bestimmung von Ketanserin in Plasma und Urin	6
6. Messung der Plasmaproteinbindung von Ketanserin	9
7. Pharmakokinetische Analyse	9
8. Statistische Auswertung	12
C. ERGEBNISSE	13
1. Pharmakokinetik von Ketanserin bei einmaliger Applikation	13
2. Pharmakokinetik von Ketanserin bei wiederholter Applikation	18
3. Klinische Wirkung von Ketanserin bei gesunden Probanden	19
D. DISKUSSION	32
E. ZUSAMMENFASSUNG	38
F. LITERATURVERZEICHNIS	40

A. EINLEITUNG

Peroutka und Snyder konnten 1979 im Hirn von Ratten 2 Arten von Serotoninrezeptoren definieren; Tritium-markiertes Serotonin hatte dabei die höchste Affinität zu den im Hippocampusgebiet lokalisierten 5-HT₁-Rezeptoren, wurde jedoch in der Affinität zu den im frontalen Cortex gelegenen 5-HT₂-Rezeptoren noch von Tritium-markiertem Spiroperidol übertroffen. Cohen und Mitarbeiter (1981) zeigten an der Aorta und der Jugularvene der Ratte in vitro, daß die durch Serotonin bedingte Kontraktion der Gefäße mit Spiroperidol aufgehoben werden konnte, was das Vorhandensein auch peripherer 5-HT₂-Rezeptoren vermuten ließ, die Vasokonstriktion und/oder erhöhte Gefäßsensibilität vermitteln sollten.

Ketanserin ist das Quinazolinderivat 3-(2-(4-(4-Fluorobenzoyl)-1-piperidinyl)-ethyl)-2,4(1H,3H)-quinazolindion mit der Summenformel $C_{22}H_{22}FN_3O_3$.

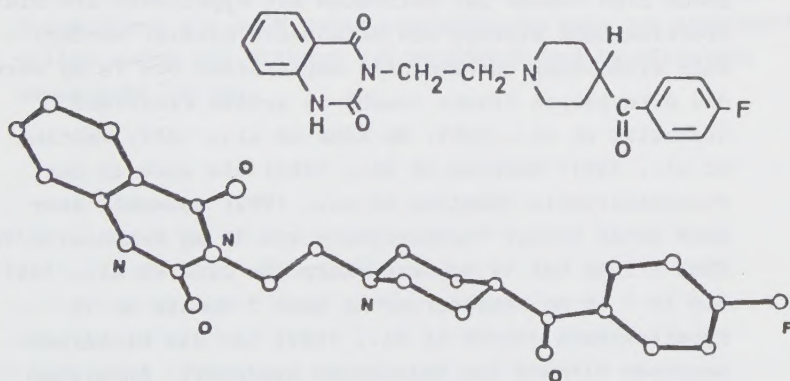


Abb. 1: Strukturformeln von Ketanserin.

Sowohl in vitro (Leysen et al., 1981) als auch in vivo (Laduron et al., 1982) in Ratten konnte gezeigt werden, daß Ketanserin eine hohe Affinität zu zentralen 5-HT₂-Rezeptoren besitzt. Aber auch in verschiedenen modellhaft benutzten Präparaten peripherer Gefäße zeigten sich nach Gabe von Ketanserin deutliche Effekte: So werden die durch den Zusatz von Serotonin ausgelösten Kontraktionen der isolierten Schwanzarterie der Ratte sowie der isolierten Basilararterie, der Carotis, der Coronararterien, der gastrosplenischen Arterien und der isolierten Femoralarterie des Kaninchens nach Zugabe von Ketanserin aufgehoben (Van Nueten et al., 1981; Van Nueten et al., 1982). In vivo konnte eine blutdrucksenkende Wirkung von Ketanserin sowohl bei gesunden und spontan hypertensiven Ratten (Van Nueten et al., 1981; Fozard, 1982; Kalkman et al., 1982; Persson et al., 1982) als auch an hypertensiven Hunden nachgewiesen werden (De Clerck et al., 1982). In diesen Studien wurden bei intravenöser Verabreichung Ketanserindosen von 0,0625-10 mg/kg Körpergewicht bzw. bei intraperitonealer Verabreichung von 0,63-10 mg/kg Körpergewicht angewandt (Van Nueten et al., 1981).

Schon früh konnte bei Patienten mit Hypertonie die blutdrucksenkende Wirkung von Ketanserin gezeigt werden: Nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg werden die arteriellen Drucke sowohl im großen Kreislauf (Demoulin et al., 1981; De Cree et al., 1981; Wenting et al., 1981; Wenting et al., 1982) als auch in der Pulmonalarterie (Wenting et al., 1982) gesenkt. Aber auch unter oraler Verabreichung von 40 mg Ketanserin/Tag über 8 Tage bei 14 Hypertonikern (De Cree et al., 1981) und 20 - 50 mg Ketanserin/Tag über 3 Monate an 15 Hypertonikern (Kirch et al., 1982) ist die blutdrucksenkende Wirkung des Pharmakons gesichert. Andersson und Mitarbeiter (1983) konnten durch Behandlung mit Dosen von 2 x täglich 20, 40 oder 60 mg Ketanserin per os über mindestens 4 Wochen bei 13 von 17 Hypertonikern

eine Blutdrucksenkung auf Werte unter 160 mmHg systolisch bzw. 90 mmHg diastolisch erreichen.

Der antihypertensive Effekt von Ketanserin wird dabei von einigen Autoren auf den 5-HT₂-Antagonismus der Substanz zurückgeführt (De Cree et al., 1981; Van Nueten et al., 1981; Van Nueten und Vanhoutte, 1981; Van Nueten et al., 1982; Wenting et al., 1982). Demgegenüber sehen andere Autoren (Fozard, 1982; Kalkman et al., 1982; Persson et al., 1982; Kalkman et al., 1983; Reiman und Fröhlich, 1983) in den alpha-1-adrenolytischen Eigenschaften von Ketanserin die Ursache für die bewirkte Blutdrucksenkung.

Da noch keine Daten zur Pharmakokinetik von Ketanserin vorlagen, war das Ziel dieser Untersuchung, die pharmakokinetischen Parameter der Substanz nach Gabe einer intravenösen bzw. oralen Einzeldosis (10 mg i.v. bzw. 20 mg per os) bei 8 gesunden Probanden zu charakterisieren. Um mögliche nicht-lineare Veränderungen der Pharmakokinetik von Ketanserin nach wiederholter oraler Applikation zu überprüfen, wurden 2 Probanden über 5 Tage Dosen von 3 x täglich je 20 mg Ketanserin peroral verabreicht. Sowohl nach intravenöser bzw. peroraler Verabreichung der Einzeldosen als auch unter wiederholter Gabe von Ketanserin sollte zudem die Wirkung auf Blutdruck und Pulsfrequenz untersucht werden.

B. MATERIAL UND METHODE

1. Probanden

Die Pharmakokinetik von Ketanserin sowie die Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck nach einmaliger intravenöser bzw. peroraler Applikation wurde an 8 gesunden Freiwilligen (7 Männer, 1 Frau) untersucht. Die Probanden waren zwischen 22 und 30 Jahre alt, das mittlere Alter lag bei $24,5 \pm 2,8$ Jahren (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung des Mittelwertes). Das Körpergewicht der Probanden reichte von 58 bis 80 kg und betrug im Mittel $68,5 \pm 7,8$ kg.

Zusätzlich wurde an 2 männlichen Probanden die Pharmakokinetik und die Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz nach wiederholter peroraler Applikation über einen Zeitraum von 5 Tagen charakterisiert. Die Probanden waren 24 bzw. 21 Jahre alt und wogen 84 bzw. 78 kg.

Vor Studienbeginn wurden alle Probanden einer eingehenden internistischen Untersuchung unterzogen, wobei keine auffälligen Befunde erhoben werden konnten. Auch die kontrollierten klinisch-chemischen Parameter zeigten keine Abweichung von den jeweiligen Normbereichen.

2. Verabreichung von Ketanserin

Bei intravenöser Applikation wurde die Dosis von 10 mg Ketanserin (gelöst in 2 ml physiologischer Kochsalzlösung) über einen Zeitraum von 3 Minuten langsam in eine Kubitalvene injiziert. Zur oralen Verabreichung nahmen die Probanden je 1 Tablette mit 27,6 mg Ketanserintartrat (entsprechend 20 mg Ketanserin) mit etwa 100 ml Wasser ein. Die Probanden hatten während der letzten 12 Stunden vor Versuchsbeginn keine Nahrung mehr zu sich genommen.

Die Versuche wurden nach einem randomisierten Cross-over-Schema durchgeführt. Zwischen beiden Verabreichungen wurde eine Pause von mindestens 1 Woche eingehalten.

Bei wiederholter peroraler Applikation von Ketanserin erhielt jeder der beiden Probanden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen 3 mal täglich je 1 Tablette mit 27,6 mg Ketanserin-tartrat (entsprechend 20 mg Ketanserin).

3. Blut- und Urinproben

Blutproben von je 10 ml wurden über einen Venenverweilkatheter mit heparinisierten Einmalspritzen entnommen. Der Venenverweilkatheter wurde bei Versuchen mit intravenöser Ketanseringabe auf der zum Injektionsort kontralateralen Seite gelegt. Bei allen Versuchen wurde jeweils vor Beginn ein Leerwert entnommen.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von Ketanserin erfolgten kontinuierliche Blutentnahmen bis zur 48. Stunde nach Versuchsbeginn.

Nach peroraler Verabreichung von Ketanserin wurden Blutproben 10, 20, 30 und 45 Minuten sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 36, 42 und 48 Stunden nach der Einnahme entnommen.

Nach intravenöser Gabe wurden zusätzlich unmittelbar nach Ende der 3-minütigen Injektion sowie 5 Minuten nach Beginn der Injektion je eine Blutprobe entnommen.

Bei wiederholter peroraler Verabreichung von Ketanserin erfolgten Entnahmen von Proben stündlich bis zur 8. Stunde nach Einnahme der ersten Dosis. Weitere Proben wurden 16, 24, 32, 40, 48, 56 und 64 Stunden nach Versuchsbeginn gewonnen. Die nächsten Blutproben wurden dann zum Zeitpunkt der letzten Einnahme (zu Beginn der 112. Stunde) sowie stündlich bis zur 120. Stunde entnommen.

Unmittelbar nach Entnahme jeder Blutprobe wurde diese in ein Reagenzröhrchen umgefüllt und bei 3000 Umdrehungen pro Minute 15 Minuten lang zentrifugiert. Danach wurde das Plasma mit Glaspipetten abgehoben und bis zur Analyse bei - 20 °C tiefgefroren.

Nach Verabreichung einer Einzeldosis von Ketanserin wurde der Spontanurin über einen Zeitraum von 96 Stunden gesammelt. Dabei wurde der Urin nach Gewinnung eines Leerwertes am ersten Tage in 6-Stunden-Intervallen, am zweiten Tag in Fraktionen zu 12 Stunden und am dritten bzw. vierten Tag in Fraktionen zu 24 Stunden gesammelt. Beim Versuch mit wiederholter oraler Applikation von Ketanserin erfolgte das Sammeln des Urins während des fünften Tages der Einnahme von Ketanserin, also von der 96. bis zur 120. Stunde, in Intervallen von 6 Stunden.

Nach Durchmischung wurde das Urinvolumen gemessen und Aliquote bis zur Analyse bei - 20 °C tiefgefroren.

4. Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz

30 Minuten vor und 2 Stunden nach der ersten Gabe von Ketanserin mußten alle Probanden liegend verbringen. In dieser Zeit durften sie jeweils nur kurz zur Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz aufstehen. Blutdruck und Pulsfrequenz im Liegen wurden immer nach mindestens 10-minütiger Ruhepause gemessen, die Werte im Stehen wurden 30 Sekunden nach dem Aufstehen registriert. Die Messung von Blutdruck und Pulsfrequenz erfolgte mit einem Ultrasound Sphygmomanometer (Roche Arteriosonde 1217).

5. Quantitative Bestimmung von Ketanserin in Plasma und Urin

Die Konzentration von Ketanserin in Plasma bzw. Urin

wurde mit Hilfe eines Radioimmunoassays bestimmt. Das Ketanserin-Antiserum (aus gefriergetrockneten Antikörpern, gelöst in Rinderserumalbumin-Phosphatpuffer 0,05 M, pH 7,5) wurde ebenso wie Tritium-markiertes Ketanserin (spezifische Aktivität 17,97 Ci/Mol) von Dr. J. Heykants (Janssen Pharmazeutica, Beerse, Belgien) zur Verfügung gestellt.

In Abhängigkeit von der zu erwartenden Ketanserin-konzentration wurden zwischen 0,01 und 0,50 ml Plasma eingesetzt und gegebenenfalls mit BSA-Puffer auf ein Volumen von 0,5 ml aufgefüllt. Nach Zusatz von 0,05 ml eines Methanol-Wasser-Gemisches (30/70, v/v), das 0,5 ng Tritium-markiertes Ketanserin enthielt, sowie 0,2 ml Antiserumlösung wurden die Proben für 2 Stunden bei 40 U/Minute und Raumtemperatur inkubiert. Danach wurden die Proben mit jeweils 0,2 ml einer 2%igen Dextran-Kohle-Suspension (2 g Norit A und 200 mg Dextran 'Radioimmunoassay grade' in 100 ml eines 0,05 molaren Rinderserumalbumin-Phosphatpuffers pH 7,5) versetzt und erneut für 1 Stunde inkubiert. Nach 10-minütiger Zentrifugation bei 8000 g wurden 0,85 ml des Überstandes mit 10 ml Quickszint 402 (Zinsser Analytik, Frankfurt/Main) versetzt und in einem Packard Tri-Carb Liquid Scintillation Spectrometer, Modell 3380, gemessen.

Abweichend von der Bestimmung von Ketanserin im Plasma erfolgt die Messung im Urin erst nach Extraktion der Urinproben. Hierzu wurden die Urinproben auf pH 9,2 eingestellt, zweimal über je 15 Minuten mit 4 ml eines n-Heptan/Isoamylalkohol-Gemisches (95/5, v/v) extrahiert. Nach Zentrifugation wurden die organischen Phasen jeweils abpipettiert, vereinigt und bei 60 °C unter Stickstoff zur Trockene eingedampft. Der verbliebene Rest wurde in 0,6 ml des Rinderserumalbumin-Phosphatpuffers gelöst. Hiervon wurden je 0,5 ml in den Radioimmunoassay eingebracht.

Die Berechnung der Ketanserinkonzentration in Plasma und Urin erfolgte anhand mitgeführter Eichkurven über den Bereich von 0,2 - 8 ng/ml mittels Logit-log-Analyse. Bei den Plasmaproben lag hierbei der Intraassay-Variationskoeffizient zwischen 3,57 und 9,96 % (n = 4) und der Interassay-Variationskoeffizient zwischen 2,58 und 8,55 % (n = 8).

Für die Messung der Urinproben betrug der Intraassay-Variationskoeffizient zwischen 5,35 und 10,98 % (n = 3) und der Interassay-Variationskoeffizient zwischen 5,56 und 10,24 % (n = 4).

Die untere Nachweisgrenze des Radioimmunoassays lag bei einer Konzentration von 0,2 ng Ketanserin/ml Plasma.

Der Metabolismus von Ketanserin beim Menschen nach oraler und intravenöser Gabe des Pharmakons wurde von Meuldermans et al. (1983) untersucht. Von den bisher bekannten Metaboliten konkurrieren nur reduzierte Ketanserinderivate mit Ketanserin um die Antikörperbindung.

Das Verhältnis der Konzentrationen in Plasma bzw. Urin und dem IC 50-Wert dieser Metabolite, insbesondere Hydroxy-Ketanserin (R 49285) und Ketanserinol (R 46742), ließen eine Verfälschung der Resultate des Radioimmunoassays von vornherein als unwahrscheinlich erscheinen. Dies wurde durch zusätzliche Analyse der Plasmaproben der Probanden B.C., S.A. und T.C. nach einmaliger peroraler bzw. intravenöser Applikation von Ketanserin sowie der Proben von Proband 1 nach wiederholter peroraler Verabreichung des Pharmakons mittels Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie nach Woestenborghs et al. (1980) verifiziert.

Der Vergleich der 140 sowohl mit Radioimmunoassay als auch mit Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie bestimmten Proben zeigte mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0,994$ eine ausgezeichnete Korrelation zwischen beiden Meßmethoden.

6. Messung der Plasmaproteinbindung von Ketanserin

Die Plasmaproteinbindung von Ketanserin wurde mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse bestimmt.

Hierzu wurde den Probanden je 10 ml Venenblut aus einer Kubitalvene mit einer heparinisierten Einmalspritze entnommen. Nach Zentrifugation der Blutproben bei 3000 U/Minute für 15 Minuten wurde das Plasma entnommen. Zur Durchführung der Dialyse wurden handgearbeitete Plexiglaszellen mit je 1 ml Inhalt verwendet. Die beiden Kammern waren durch eine semipermeable Cellophan-Dialysemembran (Union Carbide Corp., Chicago Ill., USA) voneinander getrennt. Während die eine Seite der Zelle mit 0,9 ml des abpipettierten Plasmas befüllt wurde, wurde in den durch die Dialysemembran abgetrennten Zellenteil das gleiche Volumen einer 1/15 M Sörensen-Phosphatpufferlösung (pH 7,4) gefüllt. Dem Puffer war zuvor Tritium-markiertes und nichtmarkiertes Ketanserin in einer Gesamtkonzentration von 25 ng/ml zugesetzt worden. Die Dialyse wurde über 3 Stunden bei 37 °C und 28 U/Minute durchgeführt. Danach wurde die Radioaktivität in Aliquoten von Plasma und Pufferlösung mit Hilfe der Flüssigkeitsszintillationszählung bestimmt.

Der freie Anteil von Ketanserin wurde wie folgt berechnet:

$$\text{Freier Anteil (\%)} = \frac{\text{Konz. im Puffer}}{\text{Konz. im Puffer} + \text{Konz. im Plasma}}$$

7. Pharmakokinetische Analyse

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven wurden mit Hilfe eines NONLIN-Programmes (Metzler et al., 1974) ausgewertet.

Nach peroraler Applikation wurde eine Absorption

1. Ordnung angenommen und eine Verzögerungszeit (lag-time) berücksichtigt (Gibaldi und Perrier, 1982).

Die Berechnung der Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve (AUC) erfolgte nach der Trapezregel und Extrapolation gegen Unendlich.

Die Plasma-Clearance (Cl) wurde nach:

$$Cl = \frac{\text{Dosis}}{AUC} \quad (1)$$

berechnet.

Das Verteilungsvolumen im Steady-State wurde nach einem modellunabhängigen Verfahren nach Benet und Galeazzi (1979) ermittelt:

$$V_{d,ss} = \frac{\text{Dosis} \cdot AUMC_{0-\infty}}{(AUC_{0-\infty})^2} \quad (2)$$

Die Bindung des Pharmakons an Gewebsbestandteile wurde nach Gibaldi und McNamara (1977) berechnet:

$$f_T = \frac{V_T \cdot f_p}{V_{d,ss} - V_p} \quad (3)$$

f_T	=	freier Anteil im Gewebe einschließlich Erythrozyten
f_p	=	freier Anteil im Plasma
V_T	=	Gesamtkörperwasser - Plasmavolumen (553 ml/kg Körpergewicht beim Menschen)
V_p	=	Plasmawasser (46 ml/kg Körpergewicht beim Menschen)
$V_{d,ss}$	=	Steady-State-Verteilungsvolumen

Die Bioverfügbarkeit (F) wurde nach Korrektur für die verschiedenen Dosen durch Vergleich der Flächen unter den Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven (AUC) nach intravenöser bzw. peroraler Applikation ermittelt:

$$F = \frac{AUC_{\text{oral}} \cdot \text{Dosis}_{\text{iv}}}{AUC_{\text{iv}} \cdot \text{Dosis}_{\text{oral}}} \quad (4)$$

Die erwartete Bioverfügbarkeit (F_{pred}) wurde aus der hepatischen Clearance (Cl_H) nach intravenöser Gabe von Ketanserin unter Annahme einer vollständigen hepatischen Elimination des Pharmakons und eines mittleren Leberblutflusses (Q) von 1,5 l/min/70 kg errechnet:

$$F_{\text{pred}} = 1 - E = 1 - \frac{Cl_H}{Q} \quad (5)$$

Bei wiederholter peroraler Applikation wurde die Akkumulationsrate (R) und die mittlere Plasmakonzentration von Ketanserin im Steady-State aus den Ergebnissen nach Einzelverabreichung errechnet:

$$R = \frac{1}{1 - e^{-\beta \cdot \tau}} \quad (6)$$

$$C_{\text{av}} = \frac{AUC_{0-\infty}}{\tau} \quad (7)$$

bzw. anhand der Meßwerte bestimmt:

$$R = \frac{C_{ss,min}}{C_{1,min}} \quad (8)$$

$$C_{av} = \frac{C_{max} - C_{min}}{\ln (C_{max}/C_{min})} \quad (9)$$

τ	=	Dosisintervall
$C_{ss,min}$	=	minimale Steady-State-Plasmakonzentration während eines Dosisintervalls
$C_{1,min}$	=	minimale Plasmakonzentration während des ersten Dosisintervalls
C_{max}	=	maximale Plasmakonzentration während eines Dosisintervalls
C_{min}	=	minimale Plasmakonzentration während eines Dosisintervalls

8. Statistische Auswertung

Die pharmakokinetischen Parameter nach Einzelverabreichung von Ketanserin wurden mit Hilfe des t-Tests nach Student für gepaarte Stichproben auf Unterschiede geprüft.

Die pharmakodynamischen Parameter wurden mit Hilfe einer einfaktoriellen Varianzanalyse mit Meßwiederholung nach Bortz (1979) überprüft. Wenn die Varianzanalyse signifikante Differenzen (d. h. $p < 0,05$) zeigte, wurden repetitive Dunnett-Tests (1964) durchgeführt.

C. ERGEBNISSE

1. Pharmakokinetik von Ketanserin bei einmaliger Applikation

Die pharmakokinetischen Parameter von Ketanserin nach einmaliger intravenöser bzw. peroraler Applikation sind in Tabelle 1 und 2 zusammengefaßt. Die nach Verabreichung einer Einzeldosis erhaltenen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven (Abbildung 2) konnten mit Hilfe eines offenen Drei-Kompartimente-Modells adäquat beschrieben werden.

Bei intravenöser Applikation kommt es nach dem Ende der Injektion zu einem raschen Abfall der Plasmakonzentrationen. Die Elimination erfolgt mit einer terminalen Halbwertszeit von im Mittel $15,6 \pm 6,2$ Stunden. Die normalisierte Plasma-Clearance beträgt $0,39 \pm 0,07$ l/kg/Stunde. Das apparente Verteilungsvolumen (V_d) beträgt $8,6 \pm 3,1$ l/kg, das mit Hilfe der modellunabhängigen Methode nach Benet und Galeazzi (1979) ermittelte Verteilungsvolumen im Steady-State ($V_{d,ss}$) wurde mit $3,3 \pm 1,1$ l/kg ermittelt. Mit Hilfe der Gleichgewichtsdialyse wurde im Plasma ein freier, nicht proteingebundener Anteil des Pharmakons von $9,36 \pm 0,56$ % gemessen.

Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 20 mg Ketanserin wurden die höchsten Plasmakonzentrationen von $110,2 \pm 28,8$ ng/ml nach $0,6 \pm 0,25$ Stunden erreicht (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) ist mit $18,5 \pm 5,1$ Stunden etwas länger als nach intravenöser Verabreichung, der Unterschied ist jedoch statistisch nicht signifikant.

Die Bioverfügbarkeit, die durch Vergleich der Flächen (AUC) unter den Plasmakonzentrations-Zeit-Kurven nach peroraler bzw. intravenöser Applikation ermittelt wurde, lag mit

$0,51 \pm 0,06$ signifikant niedriger ($p < 0,05$) als die nach Gleichung (5) errechnete Bioverfügbarkeit (F_{pred}) von $0,61 \pm 0,07$.

Nach intravenöser Verabreichung belief sich der Anteil unverändert im Urin ausgeschiedenen Ketanserins an der gesamten applizierten Dosis auf $0,49 \pm 0,33$ %, nach peroraler Gabe auf $0,36 \pm 0,17$ %.

Tabelle 1: Pharmakokinetische Daten von Ketanserin nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg.

Proband	$t_{1/2\beta}$ Stunden	Freier Anteil x 100 im Plasma im Gewebe	Cl $L \cdot kg^{-1} \cdot hr^{-1}$	V_d $L \cdot kg^{-1}$	$V_{d,ss}$ $L \cdot kg^{-1}$	$AUC_{0-\infty}$ $ng \cdot ml^{-1} \cdot hr$
B.C.	11.1	8.52	1.46	0.49	8.0	3.3
H.T.	10.6	8.95	2.04	0.44	6.7	2.5
M.A.	18.7	8.87	1.75	0.27	7.4	2.9
P.P.	17.3	10.04	1.15	0.43	10.8	4.9
S.A.	8.3	10.18	2.60	0.38	4.6	2.2
T.C.	26.5	9.76	1.19	0.32	12.5	4.6
W.B.	20.5	9.36	1.24	0.45	13.1	4.2
Z.R.	11.8	8.89	2.36	0.35	5.9	2.1
Mittelwert	15.6	9.36	1.72	0.39	8.6	3.3
Standard- abweichung	6.2	0.56	0.56	0.07	3.1	1.1
						62.5

Tabelle 2: Pharmakokinetische Daten von Ketanserlin nach einmaliger oraler Applikation von 20 mg.

Proband	$t_{\max}$ Stunden	$C_{\max}$ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1}$	$t_{1/2\beta}$ Stunden	$\text{AUC}_{0-\infty}$ $\text{ng} \cdot \text{ml}^{-1} \text{ hr}$	F_{pred}	F_{det}
B.C.	0.50	131.2	18.7	336.4	0.51	0.58
H.T.	0.50	116.4	11.1	358.2	0.56	0.46
M.A.	0.67	82.2	16.6	478.6	0.73	0.52
P.P.	1.00	61.3	26.2	317.2	0.57	0.46
S.A.	1.00	119.6	15.4	462.1	0.62	0.58
T.C.	0.50	91.5	25.2	439.3	0.68	0.56
W.B.	0.33	138.1	15.5	330.4	0.56	0.50
Z.R.	0.75	140.9	19.3	419.3	0.66	0.44
Mittelwert	0.66	110.2	18.5	392.7	0.61	0.51
Standard- abweichung	0.25	28.8	5.1	64.4	0.07	0.06

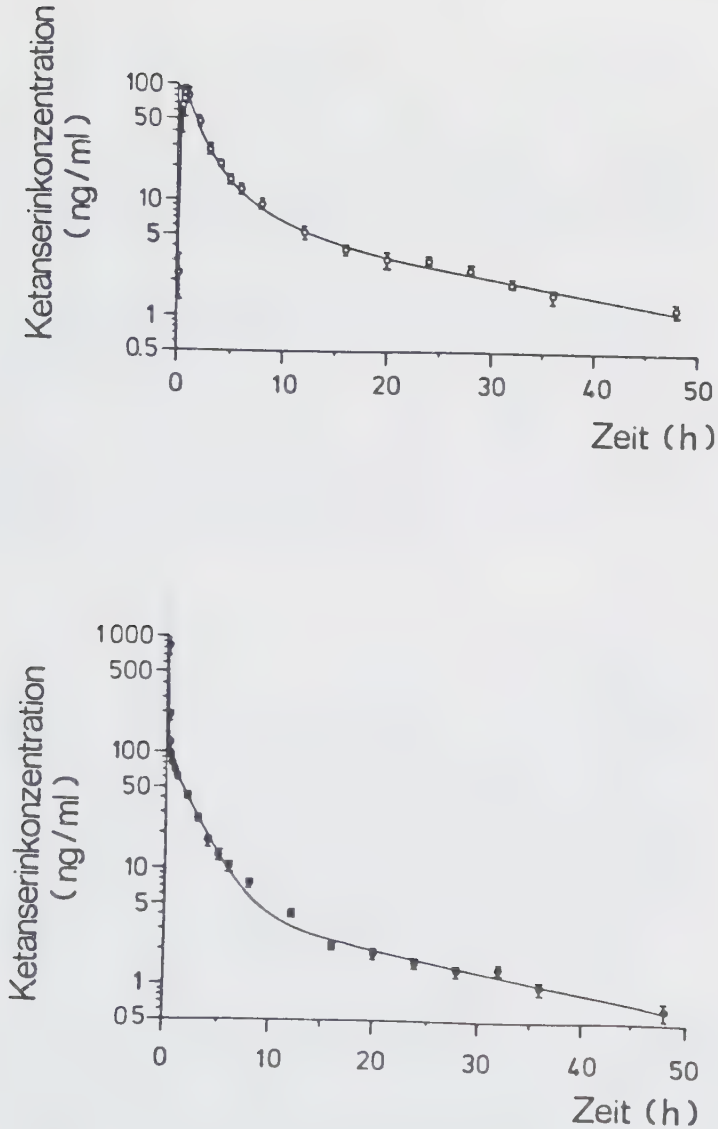


Abb. 2: Plasmakonzentration von Ketanserine bei 8 gesunden Probanden nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserine (oberer Teil der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserine (unterer Teil der Abb.). Die Längsbalken zeigen jeweils den Mittelwert und den mittleren Fehler des Mittelwertes.

2. Pharmakokinetik von Ketanserin bei wiederholter Applikation

Ausgehend von den Eliminationshalbwertszeiten, die nach Applikation von Einzeldosen von Ketanserin ermittelt wurden, sollte ein Steady-State bei kontinuierlicher Zufuhr gleicher Dosen am 5. Tag nach Beginn der Einnahme erreicht werden. Nach wiederholter Applikation von 3 mal täglich je 20 mg Ketanserin per os über einen Zeitraum von 5 Tagen wird die Akkumulation von Ketanserin im Plasma beider Probanden offenkundig.

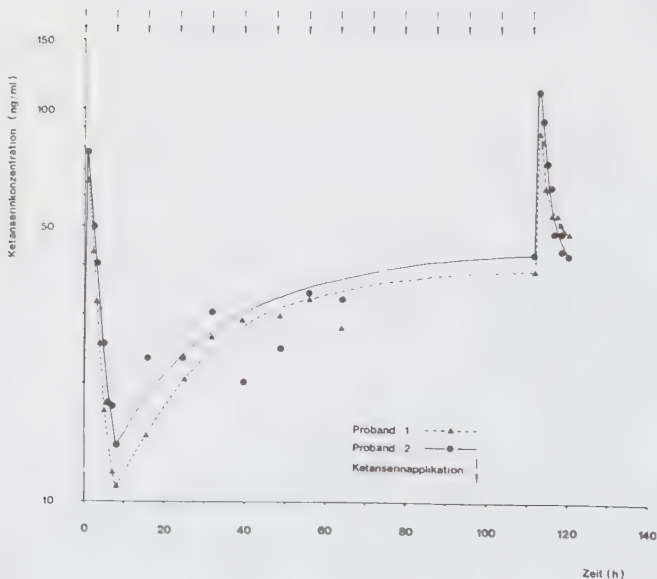


Abb. 3: Plasmakonzentrationen von Ketanserin bei 2 gesunden Probanden unter peroraler Applikation von 3 mal täglich je 20 mg Ketanserin über 5 Tage.

Nach Gleichung (6) waren aufgrund der Ergebnisse nach Einzelverabreichung Akkumulationsraten (R) von 3,9 für Proband 1 bzw. von 3,1 für Proband 2 errechnet worden. Diese stimmen mit den anhand der gemessenen Plasmakonzentrationen ermittelten Werten von 4,4 für Proband 1 und 3,1 für Proband 2 gut überein.

Nach Gleichung (7) lassen sich mit Hilfe der Werte, die nach Applikation einer Einzeldosis gewonnen wurden, mittlere Plasmakonzentrationen von Ketanserin im Steady-State (C_{av}) von 58,7 ng/ml für Proband 1 bzw. 65,8 ng/ml für Proband 2 errechnen. Auch diese zeigen eine gute Übereinstimmung mit den während des letzten Dosisintervalls am 5. Tag gemessenen mittleren Plasmakonzentrationen von 65,8 ng/ml bei Proband 1 und 71,3 ng/ml bei Proband 2.

3. Klinische Wirkung von Ketanserin bei gesunden Probanden

Nach peroral bzw. intravenös applizierten Einzeldosen von Ketanserin konnten weder im Liegen noch im Stehen signifikante Änderungen ($p < 0,05$) des systolischen und diastolischen Blutdrucks oder der Pulsfrequenz gemessen werden. Die zeitlichen Veränderungen von Blutdruck und Pulsfrequenz im Stehen zeigt im Mittel Abbildung 4, die Werte der einzelnen Probanden sowohl im Liegen als auch im Stehen werden auf den Abbildungen 5 - 12 dargestellt.

Auch nach wiederholter peroraler Applikation von Ketanserin über 5 Tage zeigte keiner der beiden Probanden signifikante Änderungen im zeitlichen Verlauf von Blutdruck und Pulsfrequenz im Stehen und Liegen (Abbildungen 13 und 14).

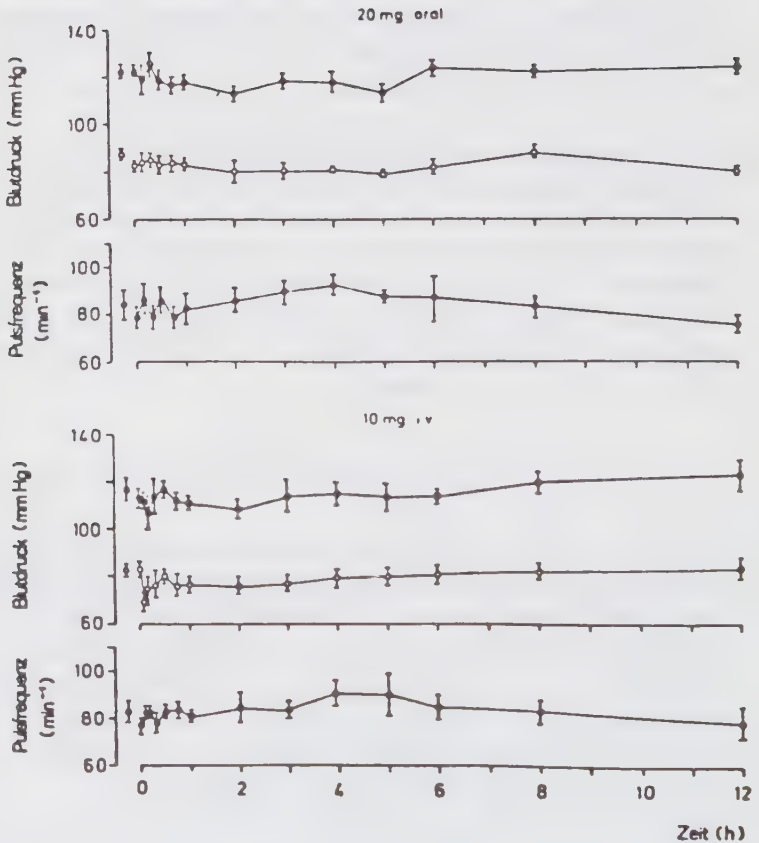


Abb. 4: Blutdruck und Pulsfrequenz aller Probanden im Stehen nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserin (oberer Teil der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserin. Die Längsbalken zeigen jeweils Mittelwert und den mittleren Fehler des Mittelwertes.

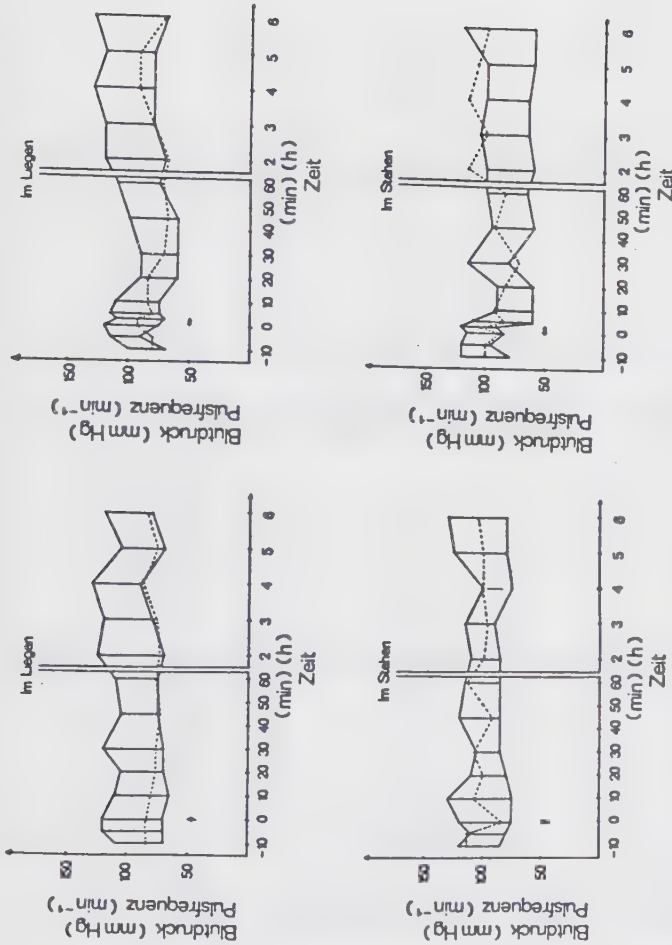


Abb. 5: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband B.C. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserine (↑, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserine über 3 Minuten (↔, rechte Hälfte der Abb.).

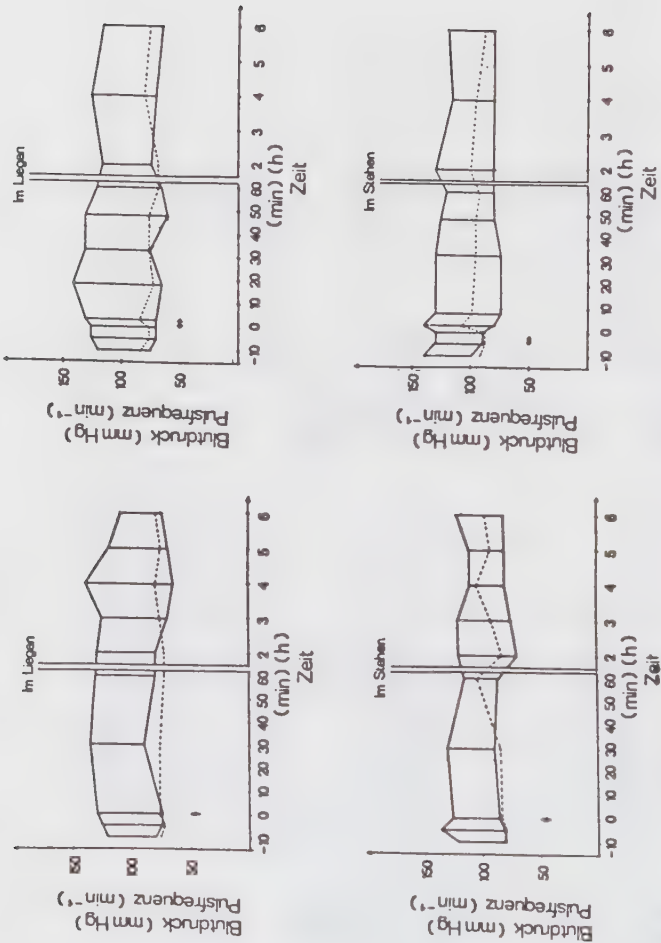


Abb. 6: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband H.T. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserlin (†, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserlin über 3 Minuten (⇨, rechte Hälfte der Abb.).

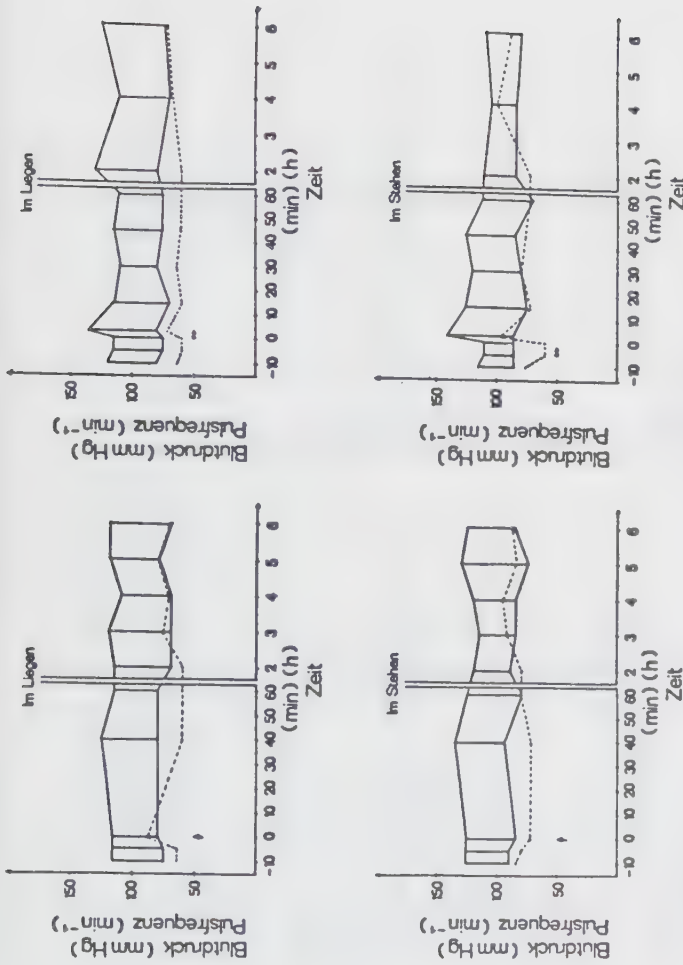


Abb. 7: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband M.A. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanerin (♣, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanerin über 3 Minuten (♣, rechte Hälfte der Abb.).

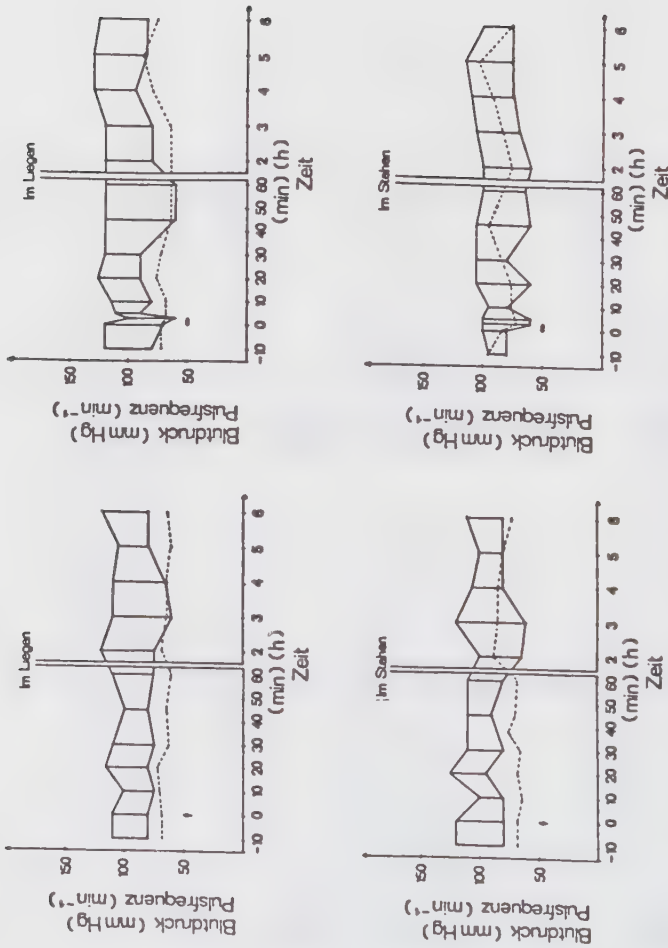


Abb. 8: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband P.P. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserin (†, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserin über 3 Minuten (♦, rechte Hälfte der Abb.).

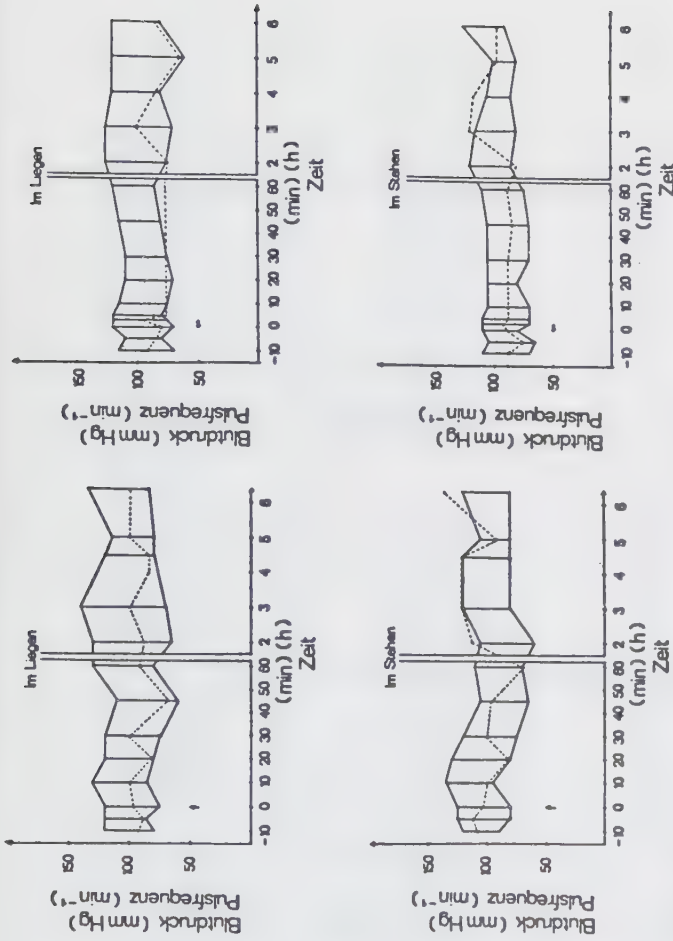


Abb. 9: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband S.A. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserine (←, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserine über 3 Minuten (→, rechte Hälfte der Abb.).

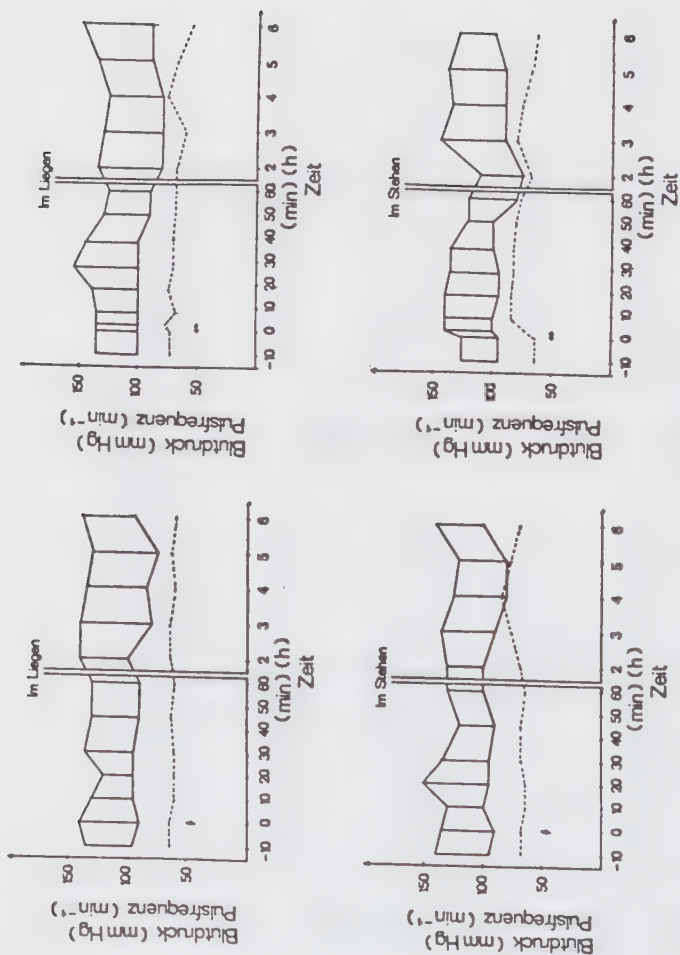


Abb. 10: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband T.C. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserin (↑, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserin über 3 Minuten (↕, rechte Hälfte der Abb.).

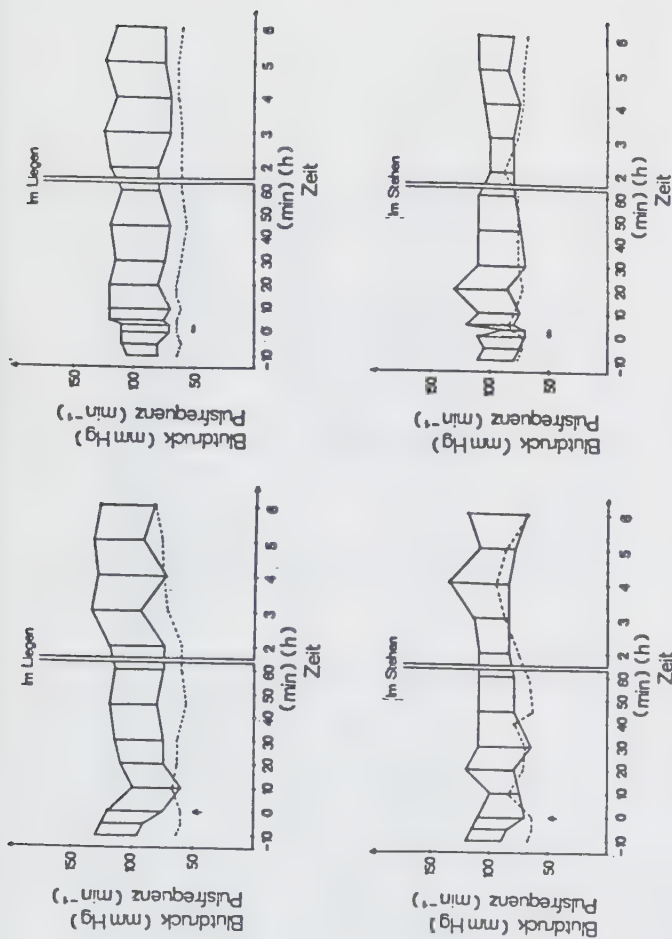


Abb. 11: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband W.B. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserlin (♂, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserlin über 3 Minuten (♀, rechte Hälfte der Abb.).

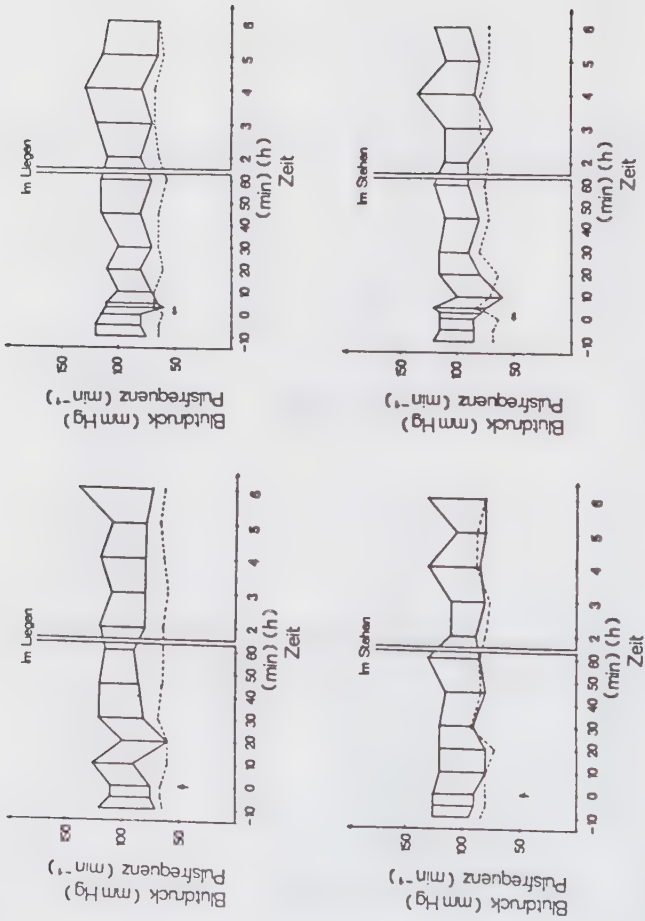


Abb. 12: Blutdruck und Pulsfrequenz von Proband Z.R. nach einmaliger peroraler Applikation von 20 mg Ketanserine (↑, linke Hälfte der Abb.) bzw. nach einmaliger intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserine über 3 Minuten (↕, rechte Hälfte der Abb.).

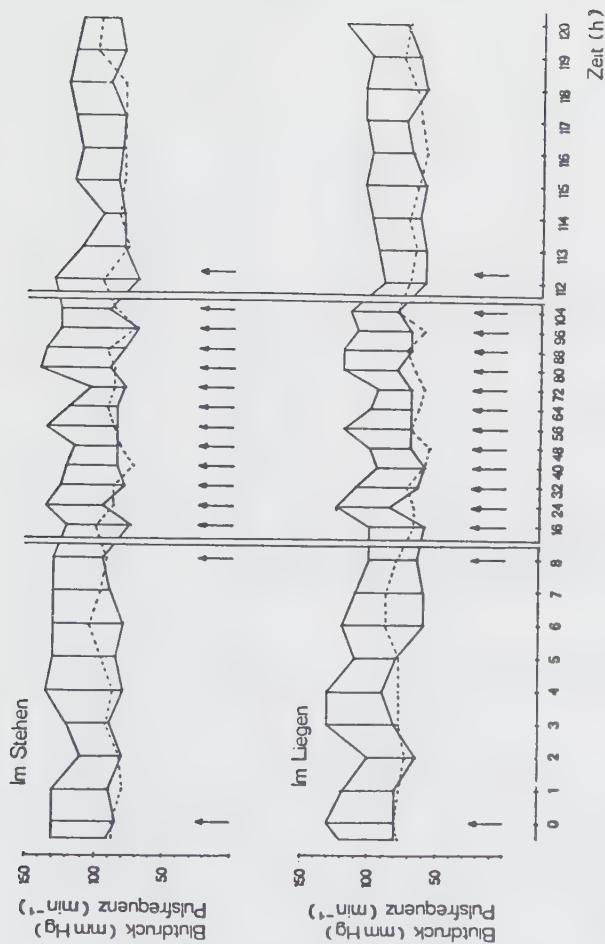


Abb. 13: Blutdruck und Pulsfrequenz bei Proband 1 im Stehen und Liegen bei wiederholter peroraler Applikation (↑) von 3 x 20 mg Ketanserin/Tag über 5 Tage.

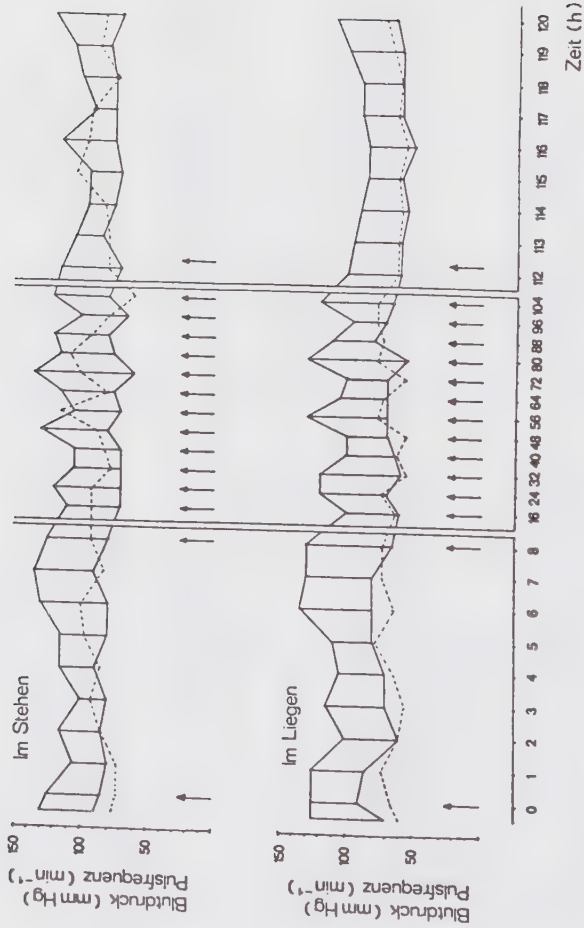


Abb. 14: Blutdruck und Pulsfrequenz bei Proband 2 im Stehen und Liegen bei wiederholter peroraler Applikation (†) von 3 x 20 mg Ketanserin/Tag über 5 Tage.

Nach Applikation einer Einzeldosis von Ketanserin wurden zusätzlich folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen beobachtet:

Müdigkeit	bei 4 Probanden nach peroraler und 4 Probanden nach intravenöser Applikation;
Nasenverstopfung	bei 3 Probanden nach peroraler und 4 Probanden nach intravenöser Applikation;
Orthostatischer Schwindel	bei 3 Probanden nach peroraler und 2 Probanden nach intravenöser Applikation;
Kopfschmerzen	bei 2 Probanden nach peroraler und 1 Proband nach intravenöser Applikation.

Alle genannten Symptome verschwanden spätestens 4 Stunden nach der Gabe von Ketanserin.

Bei beiden Probanden des Versuchs mit wiederholter peroraler Applikation von Ketanserin traten Nasenverstopfung und orthostatischer Schwindel auf. Diese Symptome verschwanden spätestens 3 Stunden nach der Einnahme von Ketanserin.

D. DISKUSSION

Die Ergebnisse dieser Untersuchung bestätigen Befunde von Meuldermans und Mitarbeitern (1983), wonach die Elimination von Ketanserin praktisch ausschließlich durch Bio-transformation der Substanz in der Leber erfolgt. Sowohl nach intravenöser als auch nach peroraler Applikation von Einzeldosen wird lediglich ein Anteil von $0,49 \pm 0,33$ % bzw. von $0,36 \pm 0,17$ % unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Damit entspricht die nach intravenöser Verabreichung ermittelte Plasmaclearance von $0,39 \pm 0,07$ l/kg x Stunde der metabolischen Clearance der Leber für Ketanserin.

Für Arzneimittel, die praktisch vollständig hepatisch eliminiert werden, läßt sich nach Wilkinson und Shand (1973) die nach oraler Verabreichung zu erwartende Bioverfügbarkeit (F) vorhersagen. Diese entspricht dem von der Leber nicht extrahierten Anteil des Arzneimittels ($F = 1 - E$), wobei der extrahierte Anteil E als Quotient aus Blutclearance und Leberblutfluß (Q) ermittelt werden kann.

Unter Zugrundelegung eines Blut/Plasma-Verteilungskoeffizienten von 0,78 (persönliche Mitteilung von Dr. J. Heykants, Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien) kann die gewichtsnormierte Plasmaclearance von im Mittel $0,46 \pm 0,09$ l/min/70 kg in die entsprechende Blutclearance transformiert werden. Unter der Annahme eines mittleren Leberblutflusses von 1,5 l/min/70 kg (Daneshmend et al., 1981) läßt sich dann eine hepatische Extraktionsrate von $0,39 \pm 0,07$ nach intravenöser Verabreichung von Ketanserin ermitteln.

Nach peroraler Verabreichung ist bei den untersuchten Probanden daher für Ketanserin eine Bioverfügbarkeit von $0,61 \pm 0,07$ zu erwarten.

Die nach Gabe einer 20mg Tablette tatsächlich ermittelte Bioverfügbarkeit von im Mittel $0,51 \pm 0,06$ ist etwas niedriger als erwartet, stimmt jedoch mit dem von Reimann und Mitarbeiter (1983) mit $0,49 \pm 0,18$ sowie den von Kurowski (1985) mit $0,53 \pm 0,15$ berichteten Werten gut überein.

Ursächlich hierfür könnte eine Unterschätzung der First-Pass-Extraktion durch eine Überschätzung des Leberblutflusses sein, da bekannt ist, daß dieser entscheidend von der Position des Körpers abhängig ist. So kann der mittlere Leberblutfluß im Stehen, was den untersuchten Probanden erlaubt war, um 30 - 50 % abnehmen (Daneshmend et al., 1981).

Wahrscheinlicher erscheint jedoch eine unvollständige Resorption, bedingt durch eine unvollständige Freisetzung von Ketanserin aus der Tablettenformulierung. Diese Annahme wird durch Befunde von Kurowski (1985) gestützt, der beim Vergleich von Ketanserin-Tropflösung mit Tabletten eine um den gleichen Anteil höhere Bioverfügbarkeit von Ketanserin nach Gabe der Tropflösung berichtete.

Nach peroraler Verabreichung wird Ketanserin rasch resorbiert; schon wenige Minuten nach der Einnahme ist das Arzneimittel im Blut nachweisbar. Die maximalen Plasmakonzentrationen nach Gabe einer 20mg Tablette betragen im Mittel $110,2 \pm 28,8$ ng/ml und werden bereits nach $0,66 \pm 0,25$ Stunden erreicht.

Nach Gabe höherer Dosen (40 mg) werden die Konzentrationsmaxima scheinbar etwas später erreicht, wobei die Plasmakonzentrationen zu diesem Zeitpunkt mit im Mittel $193,0 \pm 98,2$ ng/ml, verglichen mit den hier gefundenen Werten, praktisch verdoppelt sind (Reimann et al., 1983).

Die Resorption von Ketanserin folgt damit einer Kinetik erster Ordnung, die nach Gabe therapeutischer Einzeldosen keinen Hinweis für eine Dosisabhängigkeit zeigt.

Die Abnahme der Plasmakonzentrationen von Ketanserin sowohl nach intravenöser als auch nach oraler Verabreichung läßt sich am besten mit einem offenen Drei-Kompartimente-Modell beschreiben.

Durch Projektion der Konzentrations-Zeit-Profile nach einmaliger intravenöser und peroraler Gabe ergibt sich durch das Lot des Schnittpunktes beider Kurven auf die Zeitachse der Zeitpunkt, an dem Absorption, Verteilung und die Summe der Eliminationsvorgänge aus dem zentralen und den peripheren Kompartimenten im Gleichgewicht miteinander stehen. Mit Hilfe der modellunabhängigen Methode nach Benet und Galeazzi (1979) wurde für dieses Steady-State das Verteilungsvolumen $V_{d,ss}$ ermittelt, das einen von Eliminationsvorgängen unabhängigen Wert darstellt und damit den Vergleich von Probanden selbst mit sehr unterschiedlichen Eliminationsgeschwindigkeiten für das betreffende Pharmakon erlaubt.

Das hier mit $3,3 \pm 1,1$ l/kg ermittelte große Verteilungsvolumen im Steady-State ist eine Folge der nach Gibaldi und McNamara (1977) errechneten hohen Bindung von Ketanserin an Gewebeproteine (freier Anteil von Ketanserin im Gewebe: $1,72 \pm 0,55$ %), die sehr viel höher als die gemessene Bindung an Plasmaproteine ist (freier Anteil von Ketanserin im Plasma: $9,36 \pm 0,56$ %).

Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ketanserin beträgt nach intravenöser Gabe im Mittel $15,6 \pm 6,2$ Stunden bzw. nach oraler Gabe $18,5 \pm 5,1$ Stunden. Die nach peroraler Verabreichung im Mittel etwas längeren Halbwertszeiten sind jedoch statistisch nicht von den nach intravenöser Darreichung erhaltenen Werten verschieden.

Vergleichbare Werte wurden von Reimann und Mitarbeitern (1983) und Kurowski (1985) berichtet, wobei in beiden Untersuchungen jedoch 40 mg verabreicht wurden.

Um mögliche dosis- oder zeitabhängige Veränderungen in der Pharmakokinetik von Ketanserin zu erfassen, wurde das Arzneimittel zusätzlich 2 Probanden in einer Dosierung von 3 mal 20 mg täglich über 5 Tage verabreicht. Aufgrund der ermittelten Eliminationshalbwertszeit sollten ca. 90 % des Steady-State am 3. Tag und das Steady-State nach 5 Tagen Dauermedikation erreicht werden.

Wie erwartet akkumuliert Ketanserin kontinuierlich im Plasma beider Probanden während des Untersuchungszeitraums, das Steady-State ist nach 5 Tagen erreicht. Das Verhältnis der Flächen unter dem letzten Dosisintervall zu den Gesamtflächen unter dem ersten Dosisintervall (vom Zeitpunkt Null extrapoliert bis unendlich) ist praktisch 1.

Auch die anhand der pharmakokinetischen Parameter, die nach Einzeldosen ermittelt wurden, bzw. der vorgegebenen Dosierungsintervalle errechneten Kumulationswerte (R) und die mittleren Plasmakonzentrationen im Steady-State (C_{av}) stimmen mit den gemessenen Werten gut überein. Alle ausgewerteten Parameter lassen somit keinen Hinweis auf nichtlineare Veränderungen der Pharmakokinetik von Ketanserin erkennen.

In verschiedenen klinischen Studien konnte gezeigt werden, daß Ketanserin bei Hypertonikern den Blutdruck signifikant absenken kann (De Cree et al., 1981; Wenting et al., 1982; Kirch et al., 1982).

Diese Wirkung wurde der Interaktion von Ketanserin mit den von Peroutka und Snyder (1979) erstmals beschriebenen 5-HT₂-Rezeptoren zugeschrieben, da in verschiedenen Tiermodellen gezeigt werden konnte, daß Ketanserin ein potenter und selektiver Antagonist an einer peripher lokalisierten Subspezies (5-HT₂) der Serotonin-Rezeptoren ist (Leysen et al., 1981; Van Nueten et al., 1981; Laduron et al., 1982; Van Nueten et al., 1982).

Gleichzeitig wurde Serotonin eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Hypertonie zugeschrieben (Vanhoutte, 1982): Als "Amplifier" sollte Serotonin die blutdrucksteigernde Wirkung des endogen freigesetzten Noradrenalins über eine Modulation der Vasokonstriktion oder der vasalen Sensitivität verstärken, womit die Blockade peripherer 5-HT₂-Rezeptoren als ein neuer antihypertensiv wirkender Mechanismus postuliert wurde.

Diese Hypothese wurde durch Befunde - zunächst an Ratten - in Zweifel gestellt. So konnten verschiedene Autoren (Fozard, 1982; Kalkman et al., 1982; Persson et al., 1982) zeigen, daß Ketanserin in spontan hypertensiven Ratten den Blutdruck senkt, dieser Effekt mußte jedoch primär den alpha-1-adrenolytischen Eigenschaften von Ketanserin zugeschrieben werden, die in ersten Berichten nur als unbedeutend charakterisiert worden waren. Auch konnte mit Hilfe der selektiven 5-HT₂-Antagonisten BW 501C67 und LY 53857 keine Blutdrucksenkung bei normotensiven bzw. hypertensiven Ratten erzielt werden (Fozard, 1982; Cohen et al., 1983), obwohl LY 53857 selbst zentrale 5-HT₂-Rezeptoren blockiert.

Im Rahmen einer Doppelblindstudie an 5 Probanden konnten Reimann und Fröhlich (1983) auch zeigen, daß gleiche Dosen des selektiven alpha-1-Agonisten Methoxamin unter Infusion von Ketanserin signifikant geringere Blutdrucksteigerungen als unter einer Infusion mit physiologischer Kochsalzlösung bewirken.

Gegen das Konzept einer Blutdrucksenkung über eine relevante alpha-1-Rezeptorenblockade sprechen wiederum die Ergebnisse von Zoccali und Mitarbeitern (1983), die unter einer Phenylephrin-Infusion von 3 µg/kg/min trotz

zwischenzeitlicher intravenöser Applikation von 10 mg Ketanserin eine persistierende Anhebung des Blutdruckniveaus ebenfalls an gesunden Probanden beobachteten.

Bei den hier untersuchten Probanden konnten weder nach intravenöser noch nach oraler Applikation signifikante Wirkungen von Ketanserin auf Blutdruck oder Herzfrequenz sowohl im Sitzen als auch im Stehen beobachtet werden. Diese Befunde stimmen mit Ergebnisse, die Degli Uberti und Mitarbeiter (1982) ebenfalls an gesunden Probanden gewonnen haben, überein.

Eine ausgeprägte vasodilatierende Wirkung von Ketanserin in dem hier untersuchten Dosisbereich ist daher eher unwahrscheinlich, obwohl bei den untersuchten Patienten mit erhöhtem Blutdruck gleiche Dosen von Ketanserin zu ausgeprägten Blutdrucksenkungen führten (De Cree et al., 1981; Wenting et al., 1982; Kirch et al., 1982).

Eine Erklärung für den Unterschied in der Wirkung von Ketanserin zwischen einerseits gesunden Probanden und andererseits Patienten mit erhöhtem Blutdruck bleibt daher weiteren Untersuchungen vorbehalten.

E. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurden die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten von Ketanserin an 8 gesunden Probanden nach einmaliger Gabe von 10 mg Ketanserin intravenös bzw. 20 mg Ketanserin peroral bestimmt. Zusätzlich nahmen 2 der Probanden an einem weiteren Versuch teil, bei dem sie 3 mal täglich je 20 mg Ketanserin peroral über einen Zeitraum von 5 Tagen zur Erfassung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Parameter einnahmen.

Die zeitliche Veränderung der Plasmakonzentrationen wurde mit einem offenen 3-Kompartimente-Modell verglichen.

Nach einmaliger intravenöser Applikation lag die terminale Eliminationshalbwertszeit bei $15,6 \pm 6,2$ Stunden, das Verteilungsvolumen im Steady-State belief sich auf $3,3 \pm 1,1$ l/kg. Die totale Clearance hatte einen Wert von $0,39 \pm 0,07$ l/kg/Stunde. Der nicht an Proteine gebundene freie Anteil im Plasma betrug $9,36 \pm 0,56$ %, der freie Anteil im Gewebe $1,72 \pm 0,56$ %.

Nach peroraler Gabe einer Einzeldosis von 20 mg wurde mit im Mittel $110,2 \pm 28,8$ ng/ml die höchste Konzentration von Ketanserin im Plasma nach $110,2 \pm 0,25$ Stunden erreicht. Die terminale Eliminationshalbwertszeit betrug $18,5 \pm 5,1$ Stunden, was nicht signifikant von dem Wert nach intravenöser Gabe abweicht. Es konnte eine Bioverfügbarkeit von $0,51 \pm 0,06$ ermittelt werden.

Der Abbau von Ketanserin erfolgt ganz überwiegend durch Biotransformation, so daß die Plasmaclearance von Ketanserin die hepatische Clearance der Substanz wider-

spiegelt. So werden nur $0,49 \pm 0,33$ % des Pharmakons unverändert im Urin ausgeschieden.

Nach wiederholter Applikation von Ketanserin stimmten die gefundenen pharmakokinetischen Parameter gut mit den vorausberechneten Werten überein; es ergaben sich dabei keine Hinweise auf nichtlineare Veränderungen.

Sowohl nach einmaliger intravenöser bzw. peroraler als auch nach wiederholter peroraler Applikation von Ketanserin in den genannten Dosen ergaben sich keine signifikanten Änderungen ($p < 0,05$) des systolischen und diastolischen Blutdrucks oder der Pulsfrequenz.

An unerwünschten Wirkungen konnten Müdigkeit (bei 4 Probanden nach intravenöser und peroraler Gabe), Nasenverstopfung (bei 4 Probanden nach intravenöser und 3 Probanden nach peroraler Gabe), orthostatischer Schwindel (bei 2 Probanden nach intravenöser und 3 Probanden nach peroraler Gabe) sowie Kopfschmerzen (bei 1 Proband nach intravenöser und 2 Probanden nach peroraler Gabe) beobachtet werden.

Die vorgenannten Symptome verschwanden spätestens 4 Stunden nach der Applikation von Ketanserin.

F. LITERATURVERZEICHNIS

Anderson A., Morgan T., Dumpys R.:

The effect of ketanserin in essential hypertension.
Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 10, 331-333, 1983.

Benet L.Z., Galeazzi R.L.:

Noncompartmental determination of the steady-state
volume of distribution.
J. Pharm. Sci. 68, 1071-1074, 1979.

Bortz A.:

Lehrbuch der Statistik.
Verlag Springer, Berlin/Heidelberg/New York, 1979.

Clonninger G.L., Green H.D.:

Pathways taken by the sympathetic vasomotor nerves
from the sympathetic chain to the vasculature of
the hind leg muscles of the dog.
Am. J. Physiol. 181, 258-262, 1955.

Cohen M.L., Fuller R.W., Kurz K.D.:

LY 53857, a selective and potent serotonergic
(5-HT₂) receptor antagonist, does not lower blood
pressure in the spontaneously hypertensive rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 227, 327, 1983.

Cohen M.L., Fuller R.W., Wiley K.S.:

Evidence for 5-HT₂ receptors mediating contraction
in vascular smooth muscle.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 218, 421-425, 1981.

Daneshmend T.K., Jackson L., Roberts C.J.C.:

Physiological and pharmacological variability in
estimated hepatic blood flow in man.
Br. J. Clin. Pharmacol. 11, 491-496, 1981.

De Clerck F., Jageneau A., Dom J.:

Haemorheological effects of ketanserin, a selective 5-HT₂ receptor antagonist, in aged, spontaneously hypertensive dogs.

Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 258, 100-115, 1982.

De Cree J., Leempoels J., De Cock W., Verhaegen H.:

The antihypertensive effects of ketanserin (R 41468) a novel 5-hydroxytryptamine-blocking agent in patients with essential hypertension.

Clin. Sci. 61, 473-476, 1981a.

De Cree J., Leempoels J., De Cock W., Geukens H., Verhaegen H.:

The antihypertensive effects of a pure and selective serotonin receptor blocking agent (R 41468) in elderly patients.

Angiology 32, 137-144, 1981b.

Degli Uberti E.C., Trasforini G., Margutti A.R., Rotola C.A., Pansini R.:

Effect of ketanserin, a new inhibitor of 5-HT₂ receptors, on plasma renin activity and aldosterone levels in normal subjects.

Horm. Res. 16, 244-248, 1982.

Demoulin J.C., Bertholet M., Soumagne D., David J.L., Kulbertus H.E.:

5-HT₂ receptor blockade in the treatment of heart failure.

Lancet i, 1186-1188, 1981.

Dunnnett C.W.:

New tables for multiple comparisons with a control. Biometrics 20, 482-491, 1964.

Fozard J.R.:

Mechanism of the hypotensive effect of ketanserin.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 4, 829-838, 1982.

Gibaldi M., McNamara P.J.:

Tissue binding of drugs.
J. Pharm. Sci. 66, 1211-1212, 1977.

Gibaldi M., Perrier D.:

Pharmacokinetics.
Verlag Marcel Dekker, New York/Basel, 45-111, 1982.

Hedner T., Persson B., Berglund G.:

Ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine antagonist:
monotherapy in essential hypertension.
Br. J. Clin. Pharmacol. 16, 121-125, 1983.

Henry P.D., Yokoyama M.:

Supersensitivity of atherosclerotic rabbit aorta to
ergonovine. Mediation by a serotonergic mechanism.
J. Clin. Invest. 66, 306-313, 1980.

Heykants J., Van Peer A., Woestenborghs R., Hanigan J.J.:

Determination of the bioavailability and bioequivalence
of 40 mg of ketanserin (R 41468) from two tablet
formulations with respect to an oral reference
solution in man.
Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1984a.

Heykants J., Van Peer A., Woestenborghs R., Gould S.,
Mills J.:

Determination of the pharmacokinetics, absolute
bioavailability and dose-proportionality of ketanserin
following intravenous, intramuscular and oral
administration in man.
Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1984b.

Heykants J., Meuldermans W., Michiels N.:

Absorption, distribution, metabolism and excretion of ketanserin in experimental animals.

Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1984c.

Heykants J., Woestenborghs R., Meuldermans W., Van Peer A.,
De Dier A., Schuermans V.:

On the pharmacokinetics of ketanserin in volunteers and patients.

Janssen Research Products Information Service,
Beerse/Belgien, 1985.

Hollander W., Michelson A.L., Wilkins R.W.:

Serotonins and antiserotonins I: Their circulatory, respiratory and renal effects in man.

Circulation 16, 246-253, 1957.

Janssen Pharmaceutica:

R 41468 - the first pure and selective 5-HT₂-receptor-blocking-agent.

Investigational New Drug Brochure, 5th Edition,
35 ff., 1981.

Kalkman H.O., Timmermans P.B.M.W.M., Van Zwieten P.A.:

Characterization of the antihypertensive properties of ketanserin (R 41468) in rats.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 222, 227-231, 1982.

Kalkman H.O., Harms Y.M., Van Gelderen E.M., Batink H.D.,
Timmermans P.B.M.W.M., Van Zwieten P.A.:

Hypotensive activity of serotonin antagonists;
Correlation with α_1 -adrenoreceptor- and serotonin-receptor-blockade.

Life Sci. 32, 1499-1505, 1983.

Kirch W., Jähnchen E., Meinertz T., Trenk D.:
Ketanserin, a new selective 5-HT₂-receptor antagonist
in chronic oral therapy of hypertension.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 321,
Suppl.: R 17, 1982.

Klotz U.:
Klinische Pharmakokinetik.
Verlag Fischer, Stuttgart, 1979.

Kurowski M.:
Bioavailability and pharmacokinetics of ketanserin
in elderly subjects.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 28, 411-417, 1985.

Laduron P.M., Janssen P.F.M., Leysen J.E.:
In vivo binding of (³H)ketanserin on serotonin
S₂-receptors in rat brain.
Eur. J. Pharmacol. 81, 43-48, 1982.

Leysen J.E., Awouters F., Kennis L., Laduron P.M.,
Vendenberg J., Janssen P.A.J.:
Receptor binding profile of R 41468, a novel
antagonist at 5-HT₂ receptors.
Life Sci. 28, 1015-1022, 1981.

Lucki I., Nobler M.S., Frazer A.:
Differential actions of serotonin antagonists in two
behavioral models of serotonin receptor activation
in the rat.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 228, 133-139, 1984.

Metzler C.M., Elfring G.L., McEwen A.J.:
A user's manual for NONLIN and associated programs.
Verlag The Upjohn Co., Kalamazoo/Mich., 1974.

Meuldermans W., Hendrickx J., Hurkmans R., Swysen E.,
Prinsen P., Woestenborghs R., Lauwers W., Van Peer A.,
De Cree J., Heykants J.:

Absorption, excretion and metabolism of ketanserin in
volunteers after oral and intravenous administration.
Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1983.

Meuldermans W., Torfs B., Heykants J.:

An in vitro study of protein binding interactions
with ketanserin in human plasma.
Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1985.

Michels M., Hendriks R., Heykants J.:

Radioimmunoassay for R 41468.
Janssen Research Products Information Service,
Beerse/Belgien, 1979.

Millar J.A., Faccoory B.D., Laverty R.:

Mechanism of action of ketanserin.
Lancet 2, 1154, 1982.

Müller-Schweinitzer E., Engel G.:

Evidence for mediation by 5-HT₂ receptors of
5-hydroxytryptamine-induced contraction of canine
basilar artery.
Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 324, 287-292,
1983.

Ochs H.R., Verburg-Ochs B., Höller M., Greenblatt D.J.:

Effect of ketanserin on the kinetics of digoxin
and digitoxin.
J. Cardiovasc. Pharmacol. 7, 205-207, 1985.

Okonkwo P.O., Reimann I.W., Woestenborghs R., Klotz U.:

High performance liquid chromatographic assay with
fluorometric detection of ketanserin, a new anti-
hypertensive agent and serotonin S₂ antagonist in
human plasma, blood and urine.
J. Chromatogr. 272, 411-416, 1983.

Peroutka S.J., Snyder S.H.:

Multiple serotonin receptors. Differential binding of (³H)-5-hydroxytryptamine, (³H)-lysergic acid-diethylamide and (³H)-spiroperidol.

Mol. Pharmacol. 16, 687-699, 1979.

Persson B., Hedner T., Henning M.:

Cardiovascular effects in the rat of ketanserin, a novel 5-hydroxytryptamine receptor blocking agent. J. Pharm. Pharmacol. 34, 442-445, 1982.

Reimann I.W., Fröhlich J.C.:

Mechanism of the antihypertensive action of ketanserin in man.

Br. Med. J. 287, 381-383, 1983.

Reimann I.W., Okonkwo P.O., Klotz U.:

Pharmacokinetics of ketanserin in man.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 25, 73-76, 1983.

Rion R., Mena M.A., Hong E.:

On the mechanism of action of ketanserin, a selective antagonist of the S₂ receptors with antihypertensive activity.

Proc. West. Pharmacol. Soc. 26, 373-375, 1983.

Trenk D., Lühr A., Radkow N., Jähnchen E.:

Lack of effect of propranolol on the steady-state plasma levels of ketanserin.

Arzneimittelforschung/Drug Research 35, 1286-1288, 1985.

Trenk D., Mosler A., Kirch W., Meinertz T., Jähnchen E.:

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the 5-HT₂ receptor antagonist ketanserin in man.

J. Cardiovasc. Pharmacol. 5, 1034-1039, 1983.

Vanhoutte P.M.:

Does 5-hydroxytryptamine play a role in hypertension?
Trends Pharmacol. Sci. 3, 370-373, 1982.

Van Nueten J.M., Janssen P.A.J., De Ridder W.,

Vanhoutte P.M.:

Interaction between 5-hydroxytryptamine and other
vasoconstrictor substances in the isolated femoral
artery of the rabbit; effect of ketanserin (R 41468).
Eur. J. Pharmacol. 77, 281-287, 1982.

Van Nueten J.M., Janssen P.A.J., Van Beek J., Xhonneux R.,
Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M.:

Vascular effects of ketanserin (R 41468), a novel
antagonist of the 5-HT₂ serotonergic receptors.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 218, 217-230, 1981.

Van Nueten J.M., Vanhoutte P.M.:

Selectivity of calcium-antagonism and serotonin-
antagonism with respect to venous and arterial
tissues.
Angiology 32, 476-484, 1981.

Van Peer A., Heykants J., Woestenborghs R., Embrechts L.:

Pharmacokinetics of ketanserin and its metabolite
ketanserinol in man: existence of a reduction-
oxidation equilibrium.
Janssen Pharmaceutica, Beerse/Belgien, 1984.

Wenting G.J., Man in't Veld A.J., Woittiez A.J., Boomsma F.,
Schalekamp M.A.D.H.:

Treatment of hypertension with ketanserin, a new
selective 5-HT₂ receptor antagonist.
Br. Med. J. 284, 537-539, 1982.

Wilkinson G.R., Shand D.G.:

A physiological approach to hepatic drug clearance.
Clin. Pharmacol. Ther. 18, 377-390, 1975.

Woestenborghs R., Embrechts L., Heykants J.:

High performance liquid chromatographic method for the
specific determination of seroquinaline (R 41468) in
plasma.

Janssen Research Products Information Service,
Beerse/Belgien, 1980.

Zoccali C., Zabudowski J.R., Isles C.G., Murray G.D.,
Inglis G.C., Robertson J.I.S., Fraser R., Ball S.G.:

The effect of a 5-HT-antagonist, ketanserin, on
blood pressure, the renin-angiotensin system and
sympathoadrenal function in normal man.

Br. J. Clin. Pharmacol. 16, 305-311, 1983.

LEBENS LAUF

- 17.9.1958 Geburt in Groß-Gerau als Sohn des Industrie-
kaufmanns Heinz-Gerhart Mosler und der Ver-
waltungsangestellten Margarethe Mosler,
geb. Hirsch.
- 4/65 - 7/69 Besuch der Grundschule in Groß-Gerau
- 8/69 - 6/77 Besuch des Prälat-Diehl-Gymnasiums in Groß-
Gerau; Erlangung der Allgemeinen Hochschul-
reife im mathematisch-naturwissenschaftlichen
Zweig.
- 9/77 - 12/78 Tätigkeit als Rettungssanitäter im Zivildienst
beim DRK-Kreisverband Groß-Gerau.
- 3/79 - 5/85 Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-
Universität in Mainz.
- 7/85 - 9/85 Assistenzarzt auf der Abteilung für Innere
Medizin des Kreiskrankenhauses in Groß-Gerau.
- seit 10/85 Assistenzarzt auf der Abteilung für Innere
Medizin, Gastroenterologie, am Stadtkranken-
haus Rüsselsheim (Akad. Lehrkrankenhaus der
Uni Mainz).
- 5/81 - 12/85 Arbeit an der Dissertation über Pharmako-
kinetik und Pharmakodynamik des blutdruck-
senkenden Quinazolinderivats und peripheren
Serotoninantagonisten Ketanserlin bei
Prof. Dr. T. Meinertz und Prof. Dr.
E. Jähnchen an der II. Med. Klinik und am
Pharmakologischen Institut der Johannes
Gutenberg-Universität in Mainz.

